FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 119

Expérimentation clinique d'un nouvel antibiotique fongique naturel : l'Oléandomycine (Ro 2-7638)

(Travail du Service du Professeur agr. Antoine RAYBAUD)

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 21 Décembre 1956

PAR

Bernard CALLOC'H

Né le 8 Janvier 1930 à Toulon (Var)

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	MM. le Professeur BLANC	*Président*
	Professeur BRAHIC	
	Professeur Ag. RAYBAUD	*Assesseurs*
	Professeur Ag. TAMALET	

Éditions LECONTE
98, Cours Lieutaud
MARSEILLE
1 9 5 6

Expérimentation clinique d'un nouvel antibiotique fongique naturel : l'Oléandomycine (Ro 2-7638)

(Travail du Service du Professeur agr. Antoine RAYBAUD)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

Expérimentation clinique d'un nouvel antibiotique fongique naturel : l'Oléandomycine (Ro 2-7638)

(Travail du Service du Professeur agr. Antoine RAYBAUD)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 21 Décembre 1956

PAR

Bernard CALLOC'H

Né le 8 Janvier 1930 à Toulon (Var)

Ancien élève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	MM. le Professeur BLANC	*Président*
	Professeur BRAHIC	
	Professeur Ag. RAYBAUD	*Assesseurs*
	Professeur Ag. TAMALET	

Éditions LECONTE
98, Cours Lieutaud
MARSEILLE
1 9 5 6

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, MONGES, MOIROUD OLMER, RIMATTEI, ROCHE.

Secrétaire principal : J. COMTE — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique chirurgicale	N...
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	De VERNEJOUL
Clinique dermato-syphiligraphique	CHARPY
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	POURSINES
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER J.
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine préventive	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	DOR.
Pathologie interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Stomatologie	MARONNEAUD
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans chaire	ROUX
Professeur sans chaire	DONNET

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
DEPIED
DESANTI
GAMBARELLI
GREBUS
LISSITZKY
J. MERCIER
MOURGUE
PASTOR
PAYAN
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. APPAIX
BERNARD René
CHARPIN
CHAUVIN
CREMIEUX
DEVIN
GRANJON
LAVAL
METRAS
MONGES Henri
MOUREN
OLLIVIER
ORSINI
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
HENRY
IMBERT
LAMY
LENA
VAGUE

Chargés des fonctions de Maître de Conférences

Histologie ..... M. STAHL

A MON PERE ET A MA MERE

en trop modeste témoignage d'affection.

A LA MEMOIRE DU DOCTEUR A. GREGOIRE

puisse son exemple nous inspirer dans l'exercice de notre profession.

AU DOCTEUR M. GREGOIRE

qui a guidé nos premiers pas en médecine.

A MA FAMILLE.

A TOUS MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BLANC,

Professeur de Pathologie Exotique,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude et de notre entier dévouement.

A NOS JUGES :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRAHIC,

Professeur de Bactériologie,

qui a bien voulu accepter de siéger à notre Jury.

Nous avons été touché par sa bienveillante attitude à notre égard et lui en exprimons notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE TAMALET,

Nous le remercions d'avoir accepté d'être membre de notre Jury de Thèse ; nous le prions de trouver ici l'expression de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE ANTOINE RAYBAUD

qui nous a suggéré le sujet de cette thèse et qui par ses encouragements et ses conseils fut pour nous un guide sûr dans l'élaboration de ce travail.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour la confiance et la bienveillance qu'il n'a jamais cessé de nous témoigner.

A MES MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE
DE MARSEILLE ET LYON

A MES MAITRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

Nous exprimons très sincèrement notre gratitude aux LABORATOIRES ROCHE *pour la riche documentation qu'ils ont si aimablement mise à notre disposition et en particulier à* MONSIEUR LE DOCTEUR BLAU.

AU DOCTEUR MICHEL HEMMERICH,

en souvenir de six années passées ensemble.

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE ET DU DETACHEMENT DE MARSEILLE.

A LA MEMOIRE DES ANCIENS ELEVES DE L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

morts au Champ d'Honneur.

Introduction

Ce sont Sobin et ses collaborateurs qui, les premiers, en 1954, rapportèrent dans « Les Annales des Antibiotiques », aux U.S.A., l'isolement d'un nouvel antibiotique, à partir d'une souche de Streptomyces antibioticus. Les recherches in vitro de Sobin tendaient à montrer que ce nouveau produit désigné aux U.S.A. sous le vocable de P.A. 105, présentait un spectre d'activité comparable à celui de la pénicilline et de l'érythromycine.

Dès lors, ce produit fut étudié par divers auteurs, tant au point de vue bactériostatique qu'au point de vue clinique.

Stanley Ross rapporte dans une publication de 1955 les résultats qu'il a obtenus à l'hôpital d'enfants de Washington, dans le traitement de certaines affections, telles que pneumonies grippales, pneumonies à pneumocoques et gastro-entérites. Il corrobore par la clinique les données de l'expérimentation.

Puis, Howard-Noyes publie, en juillet 1956, dans « Antibiotiques et Chimiothérapie », une étude tant expérimentale que clinique sur l'activité bactériostatique du P.A. 105 à l'égard d'un certain nombre de microcoques pyogènes et fait état de succès à l'égard de souches résistantes aux autres antibiotiques connus.

Enfin, en France, cet antibiotique est présenté par les Laboratoires Roche, en 1955, sous le nom de RO. 2-7638 et soumis à l'épreuve de l'expérience en clinique thérapeutique.

Ce travail n'a d'autre ambition que de présenter le RO. 2.7638 et les résultats obtenus dans le service du Professeur agrégé Antoine Raybaud au Centre de La Calade (maladies infectieuses et maladies contagieuses) en les comparant et en les juxtaposant avec ceux obtenus par les auteurs étrangers. Cette expérience porte sur une variété plus grande d'infections.

L'Antibiotique Ro 2-7638

Le Ro 2-7638 est un nouvel antibiotique qui peut être obtenu à partir d'une souche de Streptomyces antibioticus. La préparation est actuellement à la disposition des cliniciens sous forme de capsules qui renferment la substance active sous forme de chlorhydrate, substance blanche, cristallisée, facilement soluble dans l'eau jusqu'à la concentration de 5 %, ou de phosphate. Ces solutions aqueuses sont stables dans les limites de pH comprises entre 1,1 et 9, de sorte qu'il n'y a pas lieu de craindre une inactivation, pas plus dans l'estomac que dans le duodénum. La forme commercialisée se présentera en comprimés dragéifiés.

Dans l'état actuel des recherches (toxicologie, expérimentation in vitro et in vivo sur l'animal), le Ro 2-7638 est un produit bien toléré qui développe une action nette avant tout sur les germes gram-positifs, en partie également sur les gram-négatifs, sur certaines Rickettsies et sur certains virus. D'après ces recherches, il ressort que le Ro 2-7638 a un spectre bactérien semblable à celui de la Pénicilline, de l'Erythromycine et de la Carbomycine.

L'Antibiotique Ro 2-7638 ne montre pas de résistance croisée avec la Pénicilline, la Streptomycine, l'Oxytetracycline, le Chloramphenicol, la Chlortetracycline, la Polymyxine B et la Bacitracine. Par contre, une résistance croisée existe avec l'Erythromycine et la Carbomycine.

1. - Propriétés bactériostatiques.

1° - *In vitro :* Les expérimentations du Ro 2-7638 contre différents micro-organismes donnent les résultats suivants :

a) *Micro-organismes gram-positifs.*

	Concent. inhibit. min. $\mu g/ml$
— Staphylococcus pyogenes aureus, suivant les souches	0.19 — 3.9
— Staphylococcus albus	0.78

– Streptococcus pyogenes	0.05	— 1.6
pneumoniae, suivant le type	0.01	— 3.9
salivarius (viridans)	0.25	
faecalis (Enterococcus)	1.0	— 1.56
— Bac. anthracis	0.7	— 5.0
— Bac. subtilis	0.39	— 1.7
— Bac. mycoïdes	1.56	
— Erysipelothrix rhusiopathiae, suivant le type	0.19	— 0.7
— Corynebacterium diphteriae	0.05	— 1.56
— Lysteria monocytogenes	0.78	— 3.12
— Clostridium tetani	1.5	— 6.25
sporogenes	1.5	— 3.12
perfringens	1.5	— 7.0
— Mycobacterium phlei	1.56	
smegmatis	1.56	
tuberculosis	> 50	

b) *Micro-organismes gram-négatifs*

— Neisseria intracellularis (Meningococcus	1.56	— 6.25
gonorrhoeae	3.12	— 6,25
catarrhalis	2.5	— 3.12
– Haemophilus influenzae	0.078	— > 20
pertussis	0.2	
— Brucella bronchiseptica	6.25	— 25
absortus, melitensis, suis	> 50	
— Shigella paradysenteriae (Flexner), sonnei	> 50	
— Vibrio comma		
– Salmonella typhi, paratyphi A, B, typhimurium (Breslau), enteritidis (Gärtner), Newport	>100	
— Escherichia coli		
— Proteus vulgaris		
— Aerobacter aerogenes de différentes souches		
— Pseudomonas aeruginosa (Bac. pyocyaneus)		
— Klebsiella pneumoniae (Bac. Friedländer)		

c) *Levures*

— Monilia albicans (Candida albicans ..... 100 ou > 100

d) *Comportement contre les bactéries qui présentent une résistance vis-à-vis d'autres antibiotiques :*

1° - Différentes souches de Staphylococcus pyogenes aureus, qui étaient résistantes vis-à-vis de la Pénicilline, de la Streptomycine, de l'Oxytetracycline, de la Chlortetracycline, du Chloramphenicol, de la Polymyxine B et de la Bacitracine, ont vu leur croissance arrêtée par l'Antibiotique Ro 2-7638 à la concentration de 0,39—3.12 γ/cc de milieu nutritif. Il n'existe donc aucune résistance croisée entre le Ro 2-7638 et les Antibiotiques énumérés plus haut.

2° - Par contre, une souche de Staphylococcus pyogenes aureus résistante à l'Erythromycine et à la Carbomycine ne voit pas sa croissance inhibée par l'Antibiotique Ro 2-7638 utilisé jusqu'à des concentrations de 100 γ/cc de milieu nutritif. Il existe donc des phénomènes de résistance croisée entre le Ro 2-7638 et l'Erythromycine et la Carbomycine.

e) *Développement de la résistance au* 7638 :

Des recherches ont été entreprises par un groupe d'auteurs américains pour étudier l'apparition et le développement d'une résistance de certaines bactéries à l'antibiotique. Les bacilles envisagés dans cette étude étaient les microcoques pyogenes. Ces travaux ont montré que la résistance survient, mais d'une façon lente et progressive et non d'un seul coup, en ensemençant ces bactéries sur des cuves plates contenant des quantités croissantes d'antibiotique. Les variations de résistance ne dépassaient pas une double concentration du médicament.

2. - Action thérapeutique de l'antibiotique Ro 2-7638 sur les infections expérimentales de la souris.

Les souris furent infectées par différents germes inoculés par voie intrapéritonéale et traitées, par voie sous-cutanée, par le Ro 2-7638, une demi-heure et cinq heures après l'inoculation. Le pourcentage des animaux survivants est inscrit dans le tableau suivant :

Germes	Dose thérapeutique (dose totale) mg/kg	Pourcentage des animaux survivants après 96 heures
Streptococcus pyogenes	30	100
	15	40
	7.5	25
	3.75	15
Staphylococcus aureus (résistants aux divers antibiotiques à l'exception de l'Erythromycine et de la Carbomycine)	60	100
	30	86
	15	85
	5	55
Staphylococcus aureus (sensibles aux divers antibiotiques)	60	100
	30	90
	15	90
	5	60

Dans une expérimentation analogue, la dose curative (DC 50, c'est-à-dire la dose qui permet la survie de 50 % des animaux), a été estimée pour l'administration orale ; les résultats figurent dans le tableau suivant :

Germes	DC 50 %
Streptococcus pyogenes	36 - 36 mg/kg p. jour dur. 3 j.
Streptococcus pneumoniae	100 - 200 mg/kg p. jour dur. 3 j.
Staphylococcus aureus	40 - 100 mg/kg p. jour dur. 3 j.

Par contre, l'Antibiotique Ro 2-7638 se montre inactif, à la dose de 1 à 4 fois 500 mg/kg par voie sous-cutanée, sur les infections de la souris dues au Salmonella Schottmülleri ou au Klebsiella pneumoniae (Frildländer). De même, une dose de 500 mg/kg (voie sous-cutanée) est inactive chez la souris inoculée avec Trypanosoma equiperdum.

Action sur les Rickettsies et les virus :

Les premières recherches orientées dans cette direction (expérimentations in ovo et in vivo) prouvent que le Ro 2-7638 présente une activité contre quelques Rickettsies et contre certains virus parmi les plus importants. Des embryons de poulets inoculés avec Rickettsia rickettsi et avec virus Psittacose ont une survie prolongée sous l'influence du Ro 2-7638 par rapport au contrôle. De même, les souris inoculées avec les virus précédents survivent si elles sont traitées avec le Ro 2-7638 par

opposition aux animaux de contrôle. Par contre, le Ro 2-7638 est inactif sur les souris inoculées par Rickettsia akari, Col Sk et Influenza A.

3. - Résorption, élimination et diffusion organique du Ro 2-7638 chez l'animal.

Voici les taux sanguins obtenus chez le lapin après traitement par le Ro 2-7638 administré suivant différentes voies d'introduction :

Dosage mg/kg	1/4	1	2	4	7	24 h.
Per os :						
100		11,5	7,1	2,5		0
250		24	12,75	5,2	1,2	0,3
500		89	60	35	5,6	0,35
Intramusculaire :						
25			3	1,2	0,38	0
50		7,8	5,6	1,2	0,42	0
100		38	16	3,5	0,9	0,2
Intraveineuse :						
10	2,7	1,6	0,8		0,15	
25	20	5,5	1,5	0,52	0	
50	34,7	19	3,7	1,2	0,4	

Dans les recherches sur la toxicité chronique mentionnées plus haut, chez des chiens qui avaient reçu par jour deux fois 150 mg/kg de Ro 2-7638 ,les taux sanguins, effectués 2 - 4 heures après la dernière dose, étaient de 80 γ/cc ; après 6 heures, ils étaient encore de 20 γ/cc et, après 24 heures, ils étaient pratiquement nuls. Ces animaux ayant été sacrifiés pour les examens histologiques, il a été possible de rechercher la tenue en Ro 2-7638 des principaux organes et des liquides organiques :

Organes et liquides organiques	Chien N° 1 (*sacrifié 1 h. après la dernière dose*)	Chien N° 2 (*sacrifié 2 h. après la dernière dose*)
Urine	5.600 γ/cc	2.500 γ/cc
Bile	1.980 γ/cc	1.250 γ/cc
Plasma	60 γ/cc	66 γ/cc
Foie	325 γ/g	375 γ/g
Poumon ...	156 γ/g	149 γ/g
Cœur	94 γ/g	91,5 γ/g
Reins	224 γ/g	284 γ/g
Muscle	48,5 γ/g	41 γ/g
Rate	276 γ/g	175 γ/g
Cerveau ...	6 γ/g	5 γ/g
Graisse	24 γ/g	7 γ/g

Il est frappant de constater que les valeurs mises en évidence sont très élevées dans l'urine et dans la bile, relativement élevées dans le foie, dans la rate, les reins et les poumons, alors qu'elles sont minimes dans le cerveau.

4. - Toxicité.

1° - *Toxicité aiguë :*

Les doses légales moyennes (DL 50) du Ro 2-7638, pour une administration unique à la souris et au rat, sont consignées dans le tableau suivant (toutes les valeurs sont exprimées en mg/kg de poids corporel) :

Administration		Souris	Rat
per os		env. 4.000	
sous-cutanée		1.570	> 2.000
intraveineuse	A	460	380
	B	550	
	C	750	

2° - *Toxicité chronique :*

a) *chiens et singes :* les chiens et les singes recevant pendant trois mois, par voie buccale, des doses de 100 et 200 mg par kg et par jour, supportent celles-ci sans inconvénient. Le poids corporel, la formule sanguine et les constituants du sang restent toujours normaux.

Ces résultats sont valables également pour les chiens qui reçoivent, par la voie buccale, 300 mg/kg par jour pendant plus de 6 semaines. Les singes, dans les mêmes conditions expérimentales, montrent à la fin des essais, avec des frottis de moelle osseuse normaux, une diminution insignifiante des globules rouges et des globules blancs dans le sang circulant.

Les organes de tous ces animaux ne montrent aucune modification lors des contrôles anatomopathologiques.

b) *rats* : des rats classés en différents groupes, qui reçoivent pendant six semaines de 174 à 659 mg/kg de Ro 2-7638 per os (c'est-à-dire de 0,25 à 1 % de la nourriture), supportent ces doses sans montrer de lésions toxiques.

Dans deux groupes seulement qui avaient reçu de fortes doses, c'est-à-dire de 360 à 659 mg/kg par jour, les rats montrèrent une inflexion insignifiante de la courbe de poids.

Chez les animaux de tous les groupes, on ne peut mettre en évidence par l'examen anatomopathologique aucune modification macroscopique ou microscopique des principaux organes.

L'administration continue par la voie sous-cutanée de 62,5 à 500 mg/kg de Ro 2-7638, deux fois par jour (c'est-à-dire de deux fois 2,5 cc d'une solution à 2,5 % jusqu'à deux fois 5 cc d'une solution à 10 %) pendant plus de trois semaines, donne chez le rat les résultats suivants :

- pour les plus petites doses qui sont supportées sans incident par les animaux, on ne note en pratique aucune réaction inflammatoire locale,
- pour des doses plus élevées, on enregistre, au lieu de l'injection, un œdème hémorragique avec une induration marginale consécutive et des ulcérations,
- pour les doses les plus élevées, les animaux meurent au cours de l'expérimentation en raison des fortes réactions locales. L'examen histologique montre, au lieu de l'injection, une nécrose du tissu musculaire et du tissu ligamentaire avec infiltration de phagocytes et de leucocytes. Les organes des animaux n'ont cependant subi aucune modification histologique. *Ces recherches montrent que l'administration sous-cutanée de Ro* 2-7683 *ne semble pas indiquée.*

Un récent travail de B. Fust et coll. (Schweizerische medizinische Wochenschrift, 3 nov. 1956, *86*, 44, p. 1245) confirme ces résultats et souligne que le RO 2-7638 présente avec l'érythromycine et la carbomycine le phénomène de *la résistance croisée*. Elle n'est que partielle entre le 7638 et la carbomycine vis-à-vis des entérocoques et des streptocoques, et entre le 7638 et l'érythromycine vis-à-vis des staphylocoques. B. Fust et ses coll. insistent sur la faiblesse de sa toxicité, moindre que celle de l'érythromycine, sur l'étalement de son spectre d'activité, et sur l'originalité de son action qui en fait un antibiotique « sui generis ».

Etude Clinique

I. - A l'étranger.

Plus de 200 malades atteints d'infections diverses ont déjà été traités par le nouvel antibiotique Ro 2-7638. Tous les traitements ont été conduits par la voie orale. Les doses se sont étalées de 1 g. 50 à 3 g. par jour, toujours réparties en 4 à 6 prises dans le nycthémère. La durée des traitements varia suivant les affections traitées et fut en moyenne de 8 à 10 jours, mais atteignit parfois un mois.

I. - Résultats thérapeutiques.

Les résultats thérapeutiques seront envisagés :

A) dans les affections respiratoires,

B) dans diverses staphylococcies,

C) dans les infections urinaires,

D) enfin dans diverses autres affections.

A) - *Résultats dans les affections respiratoires :*

Le Ro 2-7638 a été utilisé avec succès dans les infections des voies aériennes supérieures : angines, pharyngites, bronchites. Dans ces affections, la proportion de guérisons rapides est voisine de 100 % des cas traités.

Deux cas de foyers de surinfection chez des emphysémateux ont donné deux guérisons de l'épisode infectieux.

Dans les pneumonies franches, on a pu obtenir, dans environ 70 % des cas, une guérison clinique complète dans un délai de 3 à 4 jours. Les autres malades ont été améliorés rapidement, mais ont guéri moins vite.

Trois cas de foyers parenchymateux, compliqués de pleurésie purulente, ont été traités par Ro 2-7638. Un des malades avait une expectoration contenant une flore mixte (strepto, staphylo, doré, Proteus, Coli), pénicillino et strepto résistantes. Il fut guéri, sans intervention, après 8 jours de traitement, par Ro 2-7638 à la dose de 1 g. 50 par jour. Un autre foyer pulmonaire, traité tardivement et compliqué de pleurésie purulente, ne fut que peu amélioré et il fallut opérer le malade. Le troisième cas concerne un malade atteint de bronchectasie, ayant fait un foyer pulmonaire compliqué de pleurésie purulente avec, dans l'expectoration, un streptocoque viridans sensible aux antibiotiques et un champignon levuri-

forme résistant à tous les antibiotiques. Après échec de la Terramycine, de la Streptomycine et de la Pénicilline, Ro 2-7638 a entraîné jusqu'à présent (nous sommes au 10e jour) une amélioration fonctionnelle et générale notable et paraît avoir placé le malade dans de bonnes conditions pour subir l'intervention.

Enfin, deux cas de pneumonies atypiques à virus ont été tous les deux guéris facilement à la dose de 3 g. par jour.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par Sydney Ross (Hôpital d'enfants de Washington), dans vingt cas de pneumonies grippales ou pneumococciques. L'antibiotique fut seul utilisé chez ces malades, à l'exclusion de toute autre thérapeutique. L'origine bactérienne pouvait dans tous les cas être considérée comme acquise bien que le germe en cause — pneumocoque ou Hemophilus influenzae — n'ait pu être mis en évidence que chez sept de ces malades. Le résultat de cette thérapeutique fondé sur des critères cliniques radiologiques et bactériologiques, peut être considéré comme favorable dans quatorze cas et excellent dans six autres. La défervescence fut obtenue en moins de quatre jours tandis que le délai de normalisation de la formule leucocytaire ne dépassait pas cinq jours. Enfin, les examens pratiqués sept jours après l'institution du traitement montraient un nettoyage complet des deux champs pulmonaires dans la moitié des cas, tandis que chez les autres subsistaient de minimes infiltrations résiduelles qui ne furent plus retrouvées sur un cliché ultérieur.

B) - *Résultats dans diverses staphylococcies :*

Deux ostéomyélites à staphylocoque doré, après échec confirmé des autres antibiotiques, ont évolué vers la guérison clinique et radiologique (3 g. par jour).

Trois cas de furonculose, le pus contenant un staphylocoque doré résistant à la Pénicilline et sensible aux autres antibiotiques, ont été guéris par Ro 2-7638 à la dose de 2 g. par jour pendant 8 à 12 jours.

Dans une septicémie à staphylocoque, Ro 2-7638 permit d'obtenir la guérison. Deux autres cas récents sont en cours de traitement et paraissent réagir favorablement.

Dans dix cas récents d'infections chirurgicales diverses, la plupart dues au staphylocoque, le produit s'est montré régulièrement satisfaisant.

C) - *Résultats dans les infections urinaires :*

Le nouvel antibiotique a été utilisé dans un grand nombre de pyélites, pyélo-néphrites et cystites à germes divers. Le traitement a été entrepris à différents stades de l'évolution, parfois au début, mais bien souvent à un stade plus ou moins invétéré après échec des autres agents thérapeutiques. Globalement, on a obtenu 60 %

de bons résultats dont la moitié peut être considérée comme des guérisons complètes, cliniques et bactériologiques, autant que l'on puisse en juger dans des affections aussi récidivantes. Les germes en étaient souvent le colibacille, assez souvent le Proteus, parfois un entérocoque. Dans quatre cas, le culot urinaire révélait une flore mixte (Proteus + Entéro, Proteus + Coli). Le Proteus fut habituellement le plus sensible à l'effet du Ro 2-7638, suivi de peu par le colibacille.

Deux cas méritent d'être signalés : le premier, survenu chez un diabétique comportait une pyurie à Proteus et colibacille résistant à l'Auréomycine et à la Pénicilline, Ro 2-7638 à raison de 1 g. 50 pendant 10 jours fit disparaître la pyurie et le Proteus. Il persista, sans récidive clinique, une bactériurie à colibacille, ce germe paraissant, d'après les recherches entreprises, non virulent. Un autre diabétique présentait, avec un syndrome infectieux marqué, une pyurie amicrobienne mais contenant du Candida Albicans. Pénicilline, Streptomycine et sulfamides étaient restés sans résultat. Ro 2-7638, à la dose de 1 g. 50, entraîna une guérison complète en quelques jours.

Les résultats obtenus en clinique dans ces infections urinaires paraissent donc en discordance avec ceux des recherches de laboratoire ; celles-ci ayant fait ranger le Proteus et le colibacille parmi les germes les moins sensibles au Ro 2-7638. Des recherches ultérieures sont nécessaires pour éclaircir cette contradiction. La haute concentration du produit dans les urines explique peut-être ces faits, au moins en partie. Quoi qu'il en soit, l'action de ce produit dans les infections urinaires, résistant aux autres antibiotiques, peut d'ores et déjà être considérée comme une ressource précieuse.

Avant de clore ce chapitre, il faut noter que sur deux observations de glomérulo-néphrites aiguës, on obtient une guérison complète par le nouvel antibiotique.

D) - *Résultats divers :*

Parmi les affections microbiennes, on notera la guérison d'une septicémie à streptocoque hémolytique, pour laquelle Ro 2-7638 fut employé seul à l'exclusion de tout autre antibiotique.

Ainsi que le laissait présager le spectre d'activité in vitro de notre antibiotique, les résultats dans le traitement des salmonelloses et shigelloses furent particulièrement décevants. Par contre, Sydney Ross rapporte 13 cas de dysenteries graves dont la coproculture présentait une importante poussée de staphylocoques dorés. Une amélioration spectaculaire suivit de près l'institution de la thérapeutique et la guérison fut obtenue dans tous les cas. Les coprocultures de contrôle furent toutes négatives. Il est toutefois difficile de dire

si ces cas représentent une véritable dysenterie à staphylocoque doré ou s'il ne s'agit que d'une coïncidence.

Sur trois cas d'angiocholites aiguës, deux purent être amenées à l'apyrexie mais, à l'opposé, l'effet fut médiocre au cours de deux cholécystites.

Comme il fallait s'y attendre, Ro 2-7638 fut pratiquement dépourvu d'effets au cours de deux pancréatites et de trois thrombo-phlébites. Un cas de thyroïdite, par contre, fut guéri.

Enfin, on retiendra que 20 porteurs de germes diphtériques ont été stérilisés en 5 jours (à la dose de 40 mg/kg chez l'enfant) et se sont maintenus tels pendant une période de surveillance de 21 jours.

L'action dans les affections virales paraît intéressante, puisque sur deux pneumopathies à virus traitées, on enregistre deux succès.

Deux fièvres-Q traînant depuis plusieurs semaines, malgré différents antibiotiques, ont été spectaculairement guéries.

II. - Tolérance.

La tolérance s'est révélée particulièrement satisfaisante. Aucun incident ne fut observé jusqu'à la dose de 2 g. par jour, même longtemps poursuivie. Ce n'est que pour des prises de 3 g. par jour que l'on observa, exceptionnellement d'ailleurs, quelques incidents bénins à type de brûlures gastriques.

Trois malades présentèrent des nausées après plusieurs jours d'administration qui cessèrent dès l'arrêt du traitement. L'incidence en aurait sans doute été réduite si les précautions classiques d'administration simultanée de complexe vitaminique B ou de produits lactiques avaient été prises.

Aucun cas de diarrhée ne fut observé, non plus que de glossites, stomatites ou rectites. Un malade qui avait absorbé 3 g. pendant 36 jours développa une leucopénie légère dont le rapport avec la médication reste d'ailleurs à établir.

Les épreuves fonctionnelles, hépatiques et rénales effectuées chez plusieurs patients n'ont montré aucune altération.

La bonne tolérance du produit s'explique, sans doute, d'une part, par son caractère peu agressif pour les muqueuses, d'autre part, par le peu d'action sur la flore microbienne intestinale gram-négative et enfin par son efficacité sur le staphylocoque, même résistant aux autres antibiotiques.

II. - A Marseille.

Nous présenterons maintenant les résultats obtenus avec le nouvel antibiotique dans le service du Professeur Raybaud, à l'Hôpital de La Calade. L'emploi de ce médicament a été fait chez 41 malades reçus à l'hôpital au hasard des admissions et sans choix pré-établi.

Nous avons envisagé :

1°) - l'emploi en clinique,

2°) - les résultats.

I. - Emploi en clinique.

Pour l'emploi en clinique, nous avons envisagé successivement :

— Le mode d'administration et la posologie.
— Les thérapeutiques associées.
— Les indications.
— Les incidents rencontrés.

1. - Mode d'administration et posologie.

L'antibiotique Ro 7638 B_2 qui nous a été confié, est présenté sous la forme d'une poudre blanche contenue dans des cachets ingérables dosés à 100 ou 250 mg. du produit. Ces cachets cylindriques doivent être avalés directement avec une gorgée de boisson au goût du malade.

Nous signalerons que certains jeunes patients (jusqu'à 3 ans, 3 ans 1/2) n'ont pu les absorber. La difficulté a été tournée en dissolvant la poudre dans un peu de lait ce qui n'a entraîné aucune manifestation de dégoût.

La posologie de l'antibiotique a été fixée sur la base de 50 mg. par kg. de poids et par jour jusqu'à 40 kg. Au delà, la dose habituelle a été de 2 g. par jour quel que soit le poids. En pratique, les doses quotidiennes administrées dans le services ont été de 750 mg. pour les plus jeunes enfants traités et de 2 g. pour les adultes. Nous n'avons dépassé que quatre fois la dose de 2 g. pour atteindre 3 g.

Les doses étaient réparties en prises de 100 ou de 250 mg. régulièrement espacées de 3 heures en 3 heures.

Le médicament a été administré dans chaque cas particulier pendant une période correspondant à l'évolution clinique. La chute thermique, la disparition des signes cliniques de l'affection, la normalisation des examens de laboratoires ont été les critères sur lesquels a été décidée l'interruption de la thérapeutique. Dans l'ensemble, la durée de la cure a varié de deux jours à quinze jours. Dans un cas où la durée d'application atteignait quinze jours, la dose a été ramenée rapidement de 2 g. à 1 g. 50 quotidiennement.

2. - Thérapeutiques associées.

Diverses médications furent quelquefois associés à l'antibiotique.

C'est ainsi que dans les cas d'angine diphtérique, nous n'avons pas cru devoir négliger la sérothérapie spécifique. Dans les trois cas de charbon bactérien envisagés ont été ajoutés 100 cc de sérum anticharbonneux.

L'association d'antibiotique par voie générale n'a été utilisée que dans un seul cas chez un malade qui, à la suite d'une angine grave, manifesta des signes de souffrance cerebelleuse et reçut chaque jour 1 g. de streptomycine en même temps que 2 g. d'antibiotique.

De même, l'association à l'antibiotique de la soframycine locale fut utilisée dans deux cas de phlegmon amygdatien.

Enfin, dans un cas d'ictère à virus, la médication antibiotique fut renforcée par l'administration d'extraits hépatiques à 3 cc par jour.

3. - Les indications.

Au cours de cette étude expérimentale, l'antibiotique 7638 B_2 a été prescrit à 41 malades, répartis en :

— Sept angines diphtiques.
— Quatre angines à staphylocoques.
— Trois phlegmons amygdaliens.
— Une angine de Vincent.
— Huit érysipèles.
— Quatre scarlatines.
— Trois méningo-coccies.
— Une brucellose.
— Quatre rougeoles.
— Une gonococcémie.
— Trois charbons bactériens.
— Une parotidite infectieuse à pyogènes.
— Un ictère à virus.

Remarquons ici que l'emploi de l'antibiotique dans les cas de rougeole, a été prescrit à titre préventif des complications et non comme antivirus.

4. - Les incidents rencontrés.

Nous rappellerons brièvement la difficulté qu'ont les enfants jeunes à avaler les capsules telles qu'elles sont présentées. Cette difficulté est tournée par la nouvelle présentation en comprimés dragéifiés.

Nous n'avons observé aucun cas d'intoxication.

Nous n'avons eu sur 41 malades que deux cas d'intolérance de type allergique. L'incident est survenu après la prise de 2 g. du produit pour l'un, de 3 g. pour l'autre, soit un jour de traitement, sous l'aspect d'un prurit s'accompagnant d'œdème au niveau des mains chez un de ces malades. Il s'y est ajouté un incident digestif qua-

lre jours plus tard sous formes de diarrhées fétides et de coliques. Il est à noter que l'un de ces malades avait déjà présenté avec la pénicilline des accidents de même nature. Ces incidents amenèrent la cessation de la thérapeutique.

II. - Les résultats.

Dès l'abord, nous remarquerons l'impression extrêmement favorable que nous donne l'ensemble des observations colligées. De ces observations, nous pouvons déduire quelques considérations générales, résumant notre impression sur l'action et l'activité de l'antibiotique expérimenté. Nous avons choisi comme critères :

— La température.
— Les signes cliniques.
— Les germes en cause dans ces affections.

1. - Action sur la température.

Des 41 cas que nous rapportons, 38 présentaient au moment de l'institution de la thérapeutique antibiotique, une pyrexie plus ou moins importante. Chez 35 la chute de la température suivit de près l'administration du remède. La normalisation définitive fut obtenue dans des délais plus ou moins rapides qui sont réunis dans les tableaux ci-joints.

Par contre, dans un cas (obs. n° 6 CATA...), la température fit au contraire un bond de 37,6 à près de 40°. Cette évolution s'explique de façon banale par l'éruption d'un exanthème morbilleux.

Enfin, dans deux cas, les résultats sont plus difficiles à interpréter. L'un concerne la malade qui a présenté des phénomènes allergiques ; le second, une malade chez qui l'administration de la dose eut besoin d'être reprise après une première série.

A la reprise, les résultats furent les mêmes qu'au cours de la première série. Signalons ici que malgré une interruption de douze jours, il n'y eut aucun phénomène d'intolérance ni aucun épuisement de l'effet de la drogue.

Normalisation de la température

Délai de Normalisation	Nombre de cas	Références *Observations N*^{os} :
2 jours	9	8, 10, 15, 17, 19, 26, 31, 35, 36
3 jours	5	5, 12, 14, 30, 37.
4 jours	7	7, 11, 13, 20, 21, 28, 40.
5 jours	3	6, 39, 41.
6 jours	2	1, 16.
7 et 8 j.	4	4, 23, 32, 38.
9 et 10 j.	4	9, 18, 33, 34.
11 et 12 j.	4	22, 24, 27, 29.

2. - Action sur les signes cliniques.

Dans l'ensemble, les résultats sont extrêmement favorables.

a) Angines aiguës :

Ce groupe des angines aiguës comprend des angines à bacilles de Loeffler et des angines à staphylocoques ou à fuso-spirilles.

Dans les angines à bacilles de Loeffler (Obs. n^{os} 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), nous allons assister à un nettoyage de la gorge extrêmement rapide. Dans les angines à staphylocoques (Obs. n^{os} 8, 9, 10, 11), l'évolution fut aussi particulièrement rapide vers la guérison. Par contre, dans l'angine de Vincent (Obs. n° 12), le résultat fut moins rapide mais la guérison survint intégralement.

Une malade présenta malgré la guérison rapide de l'angine un épisode ultérieur de pyélonéphrite qui ne paraît donc pas avoir été évité malgré l'emploi de l'antibiotique. (Obs. n° 11).

Observation n° 1. — BART... Jean. - Diphtérie.

Etat infectieux et fébrile évoluant depuis 4 jours.

1° *A l'entrée* (28-10-56) : Température 38°, courbature générale, dysphagie et dysphonie, légère anorexie, amygdales rouges hypertrophiées recouvertes de fausses membranes adhérentes. Pas d'adénopathie satellite. Pas de paralysie du voile du palais. Présence du bacille de Loeffler dans le prélèvement pharyngé.

2° *Traitement :* AB 76-38, 1 g. pendant 7 jours. - 100.000 unités de sérum antidiphtérique. - 2 cc. d'anatoxine diphtérique pendant 3 jours.

3° *Evolution :* Chute thermique en 6 jours. Amélioration de l'état général ; disparition de la dysphonie et de la dysphagie en 3 jours. Gorge et amygdales normales. Plus de bacille de Loeffler dans le prélèvement pharyngé.

Observation n° 2. — BONN... Anna. - Diphtérie.

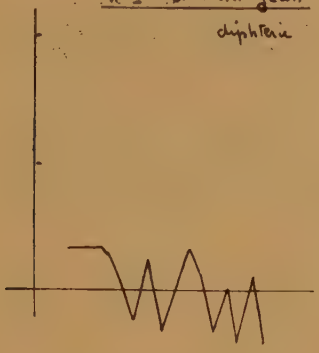
Début le 30 octobre par brûlure pharyngée avec température légèrement élevée chez une femme dont les deux enfants font actuellement une diphtérie.

1° *A l'entrée* (4-11-56) : Bon état général, température normale, légère dysphonie, légère dysphagie, oligurie. Pharynx peu enflammé, légère hypertrophie des amygdales. Pas d'adénopathie satellite. Présence du bacille de Loeffler.

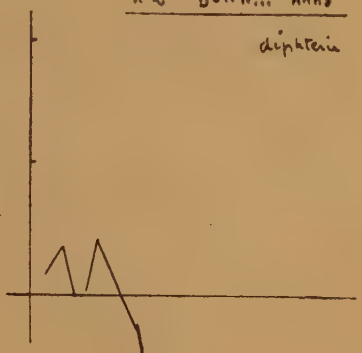
2° *Traitement :* Sérum anti-diphtérique, 150.000 unités ; AB 76-38, 1 g. par jour pendant 6 jours.

3° *Evolution :* Disparition de la dysphagie et de la dysphonie ; augmentation de la diurèse ; régression de l'hypertrophie amygdalienne en 4 jours. Absence du bacille de Loeffler.

n° 1 BART.... Jean
diphtérie

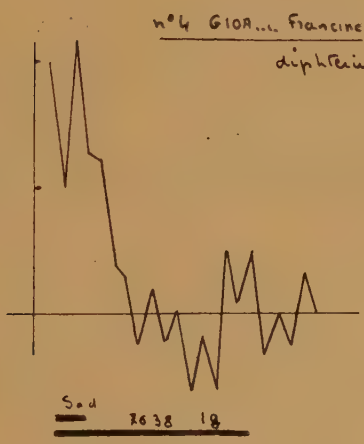


n° 2 BONN... Anne
diphtérie

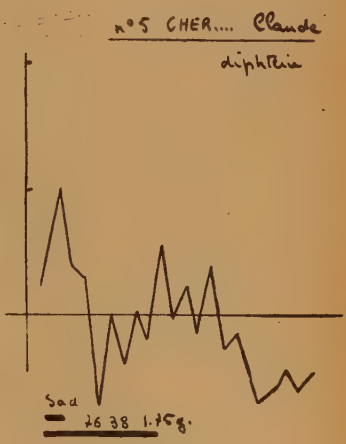


n° 3 SCHE.... Louis
diphtérie

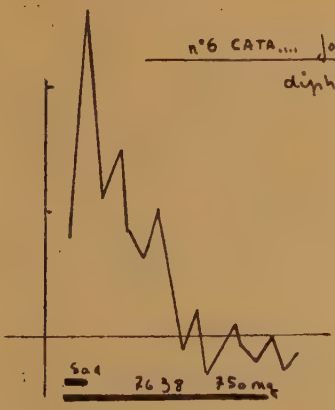
n° 4 GIOR.... Francine
diphtérie



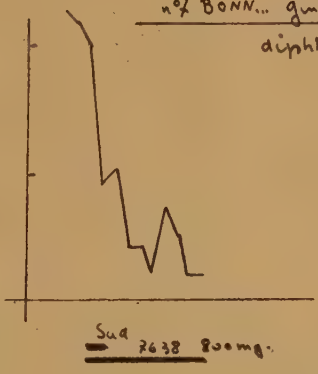
n° 5 CHER.... Claude
diphtérie



n° 6 CATA.... Jacqueline
diphtérie



n° 7 BONN... Ginette
diphtérie



Observation n° 3. — SCHE... Louis. - Angine diphtérique.

Début le 8 octobre par de la douleur pharyngée, avec gêne de la déglutition. Conservation de l'état général, mais toutefois légère somnolence.

1° *A l'entrée* (14-10-56) : Etat général peu atteint ; pas de température ; pas de dysphagie ni de dysphonie ; amygdales volumineuses, cryptiques, recouvertes d'une membrane grisâtre non adhérente ; langue saburale. Pas d'adénopathie satellite ; pas de paralysie du voie du palais. Présence de bacilles de Hoffman, de staphyllocoques et de streptocoques.

2° *Traitement :* Sérum antidiphtérique, 150.000 unités ; AB 76-38, 1 g. pendant 12 jours.

3° *Evolution :* Bon état général ; aucun trouble fonctionnel. Disparition des fausses membranes en 5 jours. Bacille de Hoffman sans staphylocoques.

Observation n° 4. — GIOA... Francine .- Angine diphtérique.

Apparition d'une angine blanche après évolution d'un épisode d'adénopathie cervico-facial. Présence du bacille de Loeffler dans le prélèvement pharyngé.

1° *A l'entrée* (6-6-1956) : Etat général assez bien conservé ; température à 39°2. Sujette aux angines blanches. Vaccin contre diphtérie. Pas de notion de contage. Langue saburrale ; congestion de la partie postérieure du voile et des piliers antérieurs du palais. Amygdales hypertrophiées recouvertes bilatéralement de sécrétions blanchâtres. Adénopathie satellite toujours perceptible ; dysphagie et dysphonie peu marquées. Examen général négatif.

2° *Traitement :* A reçu en ville : terramycine, strepto, pénicilline ; AB 76-38, 2 g. pendant 7 jours ; sérum antidiphtérique, 150.000 unités ; anatoxine, 0,5 cc., 1 cc., 2 cc.

3° *Evolution :* Défervescence obtenue en 3 jours. Disparition des fausses membranes ; diminution très nette de l'adénopathie. Prélèvement pharyngé le 14-6-56, nb cata, pas de Loeffler.

Observation n° 5. — CHER... Claude. - Diphtérie nasale.

Enfant présentant depuis quelques jours une rhino pharyngite. Le prélèvement du mucus nasal a montré l'existence de B. de Loeffler.

1° *A l'entrée* (1-7-56) : Température à 38° ; bon état général. Narines encoulées de croûtes dues aux épistaxies ; gorge normale. Pas d'adénopathie satellite. Examen général négaitf. Présence de B. de Loeffler dans le mucus nasal.

2° *Traitement :* Sérum antidiphtérique, 100.000 unités ; AB 76-38, 1,75 g. pendant 4 jours.

3° *Evolution :* Apyrexie obtenue en 72 heures. Pas de complication. Absence de B. de Loeffler dans le mucus nasal le 11-7-56.

Observation n° 6. — CATA... Jacqueline. - Diphtérie.

Malade ayant présenté une rhino-pharyngite. Le prélèvement effectué montre la présence du bacille de Loeffler.

1° *A l'entrée* (17-4-56) : Etat général assez bien conservé. Température à 37°6. Les antécédents montrent la fréquence des angines. Dysphagie discrète, voix légèrement nasonnée ; amygdales tuméfiées bombant dans la cavité. Tout le pharynx est recouvert d'un enduit blanchâtre sans limites précises. Pas de paralysie du voile du palais. Adénopathie sous-maxillaire assez dure mais mobile. Douleur abdominale prédominante, surtout dans l'hypochondre gauche. Pouls à 112. T. A. 9,5/6. Bacille de Loeffler dans le prélèvement pharyngé.

2° *Traitement :* AB 76-38, 750 mg. ; sérum antidiphtérique, 100.000 unités.

3° *Evolution.* — Brusque poussée thermique le 18-4, à 39°7 ; pouls à 125. Malade très abattue. Fausses membranes nettement visibles ; adénopathie douloureuse.

Ultérieurement : Chûte de la température. Diminution de volume des amygdales ; disparition des fausses membranes ; disparition de l'adénopathie.

Observation n° 7. — BONN... Ginette. - Diphtérie.

Début le 30 octobre par des maux de gorge avec dysphagie, dysphonie et température élevée. Le père est actuellement traité pour une diphtérie.

1° *A l'entrée* (4-11-56). — Température à 39°. Légère anorexie, mais la malade n'est pas abattue. Dysphagie moins importante que les jours précédents. Encombrement des fosses nasales ; gorge enflammée ; amygdales très tuméfiées recouvertes de fausses membranes adhérentes. Pas de paralysie du voile. Importante adénopathie jugulaire douloureuse à la palpation. Présence du bacille de Loeffler.

2° *Traitement :* 150.000 unités de sérum antidiphtérique ; AB 76-38, 800 mg. pendant 6 jours.

3° *Evolution :* Bon état général. Température normale en 5 jours. Plus de dysphagie ; disparition des fausses membranes et de l'adénopathie jugulaire. Absence du bacille de Loeffler. Présence de streptocoques et de staphylocoques ; quelques bacilles de Hoffman.

Observation n° 8. — KACE... Ali. - Angine Aiguë.

Le malade se plaint depuis 6 jours de douleurs dans la région sous-maxillaire s'accompagnant de gêne à la déglutition.

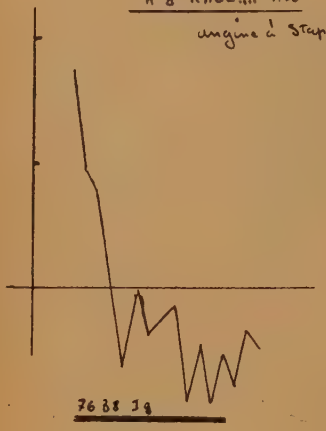
1° *A l'entrée* (28-10-56) : Température à 38°8. Etat général médiocre ; haleine mauvaise ; gêne à la déglutition ; dysphonie ; douleur dans la région pharyngée. Amygdales conjestives ; tache adhérente ovoïde sur l'amygdale droite ; piqûre blanchâtre sur l'amygdale gauche ; gros ganglion sous-maxillaire gauche. Présence de staphylocoques, pas de bacille de Loeffler.

2° *Traitement.* — 150.000 unités de sérum antidiphtérique ; AB 76-38, 1 g. pendant 7 jours.

3° *Evolution :* Chûte thermique en 2 jours. Amélioration nette de l'état général. Disparition des fausses membranes au 4e jour ; régression de l'adénopathie sous-maxillaire.

n°8 KACE.... Ali

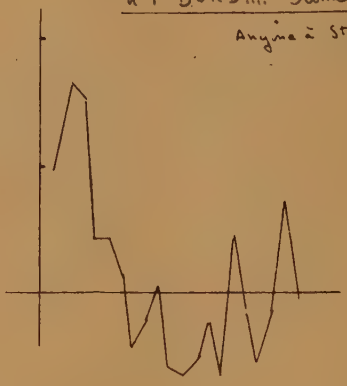
angine à staphyl.



76 38 3g

n°9 BORD.... Daniel

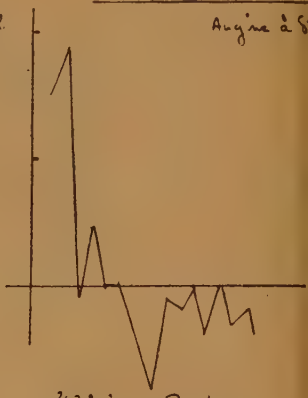
Angine à staphyl.



76 38 2g

n°10 JOUB..... Maddel

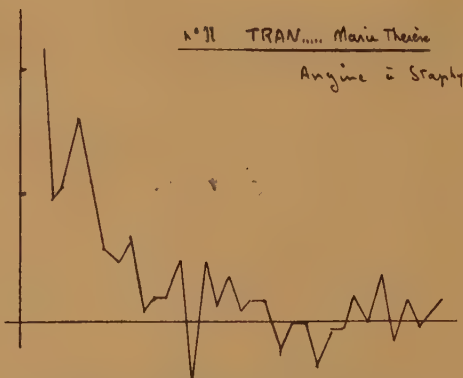
Angine à S



76 38 2g Pn. 1m.

n°11 TRAN..... Maria Thérèse

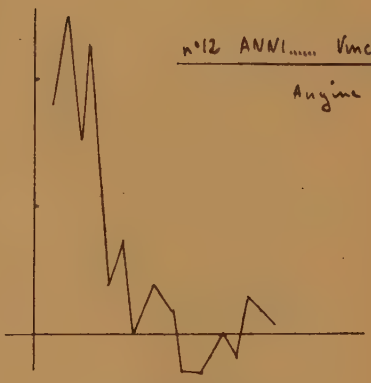
Angine à staphyl.



76 38 2g 76 38 1.5g

n°12 ANNI..... Vincent

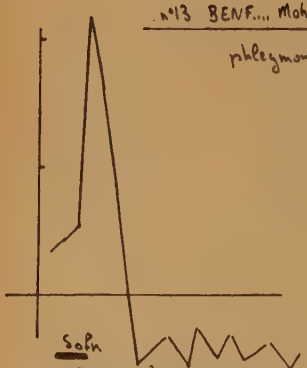
Angine de Vincent.



76. 38. 2g.

n°13 BENF.... Mohamed

phlegmon amygd

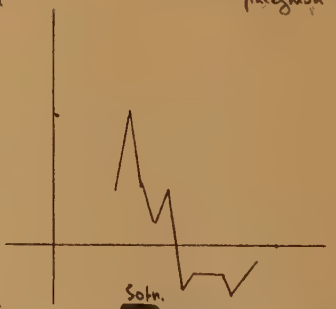


Sofn

76 38 2g

n°14 ECHI.... Raymonde

phlegmon amygd.

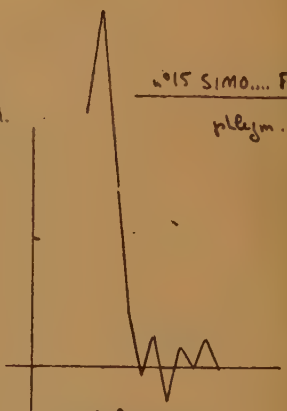


Sofn.

76 38 2g

n°15 SIMO.... Fran

phlegm. am



Sufr.

76. 38. 2g.

Observation n° 9. — BORD... Daniel. - Angine à fausses membranes.

Apparition d'une angine avec atteinte marquée de l'état général et température élevée.

1° *A l'entrée* (13-6-56) : Altération importante de l'état général ; température à 38°7. Aucun antécédant notable. Pas de notion de contage. Langue saburrale ; amygdales hypertrophiées recouvertes de fausses membranes blanches de petite taille ; adénopathie sous-maxillaire discrète. Examen général négatif. Prélèvement pharyngé (13-6-56) : nombreux staphylocoques ; quelques streptocoques.

2° *Traitement* : Sérum antidiphtérique, 100.000 unités ; AB 76-38, 2 g. pendant 7 jours.

3° *Evolution* : Défervescence en 48 heures ; disparition des signes d'angine. Prélèvement pharyngé (20-6-56) : quelques staphylocoques. Réaction sérique importante se présentant sous la forme d'une éruption à type d'urticaire évoluant en deux poussées et favorablement influencée par une thérapeutique appropriée.

Observation n° 10. — JOUB... Madeleine. - Angine blanche.

Malade présentant depuis quelques jours un syndrome angineux à symptomatologie assez frustre.

1° *A l'entrée* (2-7-56) : Température à 38°5. Etat général assez bien conservé. Accuse des douleurs latéro-cervicales ; pas de dysphagie ; amygdales hypertrophiées, rouges et congestionnées présentant un léger exsudat prédominant à gauche. Adénopathie sous-maxillaire et cervicale importante sans péri-adénite. Micro-adénite axillaire et inguinale. Prélèvement pharyngé : absence de bacille de Loeffler.

2° *Traitement* : Sérum antiphtérique, 100.000 unités ; AB 76-38, 1 g. pendant 3 jours.

3° *Evolution* : Apyrexie dès le 4-7-56. Disparition des signes pharyngés ; l'AB 76-38, dont notre stock est épuisé, est remplacé par 1.000.000 unités de Pénicilline pendant 5 jours. Sort le 12-7-56 après guérison complète.

Observation n° 11. — TRAN... Marie-Thérèse.

Malade présentant depuis 4 jours une angine pultacée.

1° *A l'entrée* (22-10-55) : Température 39°6. Asthénie, mauvais état général ; dysphagie, vomissements ; gorge rouge avec piqueté blanchâtre ; amygdales hypertrophiées. Présence de streptocoques et staphylocoques dans le prélèvement. Syndrome méningé : raideur de la nuque ; Kernig positif ; Lasègue à 60°, mais LCR normal.

2° *Traitement* : Streptomycine, 1 g. par jour ; AB 76-38 2 g. pendant 3 jours, puis 1 g. pendant 12 jours.

3° *Evolution* : Amélioration de l'état général. Chute de la température en 11 jours. Disparition des signes pharyngés. Persistance pendant quelques jours, puis disparition des signes de l'atteinte méningée. Sort guéri le 6-11-55.

Réhospitalisé le 26-11-55 pour un nouvel épisode infectieux à prédominance urinaire : Douleur aux points costo-

vertébraux, points uretéraux, font porter le diagnostic de pyélonéphrite.

Traitement par la pénicilline. Guérison de la pyélonéphrite en 12 jours.

Observation n° 12. — ANNI... Vincent. - Angine à fusospirille.

Episode angine fébrile évoluant depuis 10 jours, s'accompagnant d'incidents de type appendiculaire spontanément résolutif.

1° *A l'entrée* (19-10-56) : Etat général conservé ; légère fébricule à 37°8. Douleur pharyngée ; dysphonie et dysphagie. Amygdales volumineuses recouvertes de fausses membranes détachables ; gorge régulièrement enflammée ; adénopathie satellite discrète bilatérale. Poids de Mac Burney très peu sensible. Prélèvement pharyngé : fusospirille, streptocoques, pas de Loeffler.

2° *Traitement :* Sérum antidiphtérique, 150.000 unités ; AB 76-38, 2 g. pendant 7 jours.

3° *Evolution :* Chute thermique le 3e jour. Bon état général. Disparition de la dysphonie et de la dysphagie. Disparition des fausses membranes en 5 jours. Fusospirilles, streptocoques, staphylocoques, pas de Loeffler.

b) Phlegmons amygdaliens :

Nous devons rapprocher de ces angines trois cas de phlegmons amygdaliens (Obs. nos 13, 14, 15) qui furent rapidement guéris par l'antibiotique auquel avait été joint un traitement local par la soframycine.

Observation n° 13. — BENT... Mohamed. - Phlegmon de l'amygdale.

Malade présentant depuis 3 jours un syndrome angineux avec maux de gorge. Dysphagie et céphalées.

1° *A l'entrée* (16-6-56) : Température 37°3. Asthénie marquée ; mauvais état général. Céphalées ; dysphagie. Langue saburrale. Hypertrophie amygdalienne bilatérale. Présence d'une fausse membrane blanche très adhérente sur l'amygdale droite. Adénopathie satellite sous-maxillaire droite. Examen général négatif.

2° *Traitement :* Sérum antidiphtérique, 150.000 unités ; AB 76-38, 2 g. pendant 9 jours.

3° *Evolution :* Brusque poussée thermique le 18-6-56. Accentuation des signes pharyngés. Une ponction de l'amygdale ne ramène pas de pus. Une injection *in situ* de 100 u. de soframycine. Défervescence rapide à partir du 19-6-56. Disparition des signes d'inflammation pharyngée. Le malade sort le 25-6-56 en parfaite santé.

Observation n° 14. — ECHI... Raymonde. - Phlegmon de l'amygdale.

Episode angineux évoluant depuis 3 jours avec une température élevée. Signes rhino-pharyngés importants. Entre dans le service pour suspicion d'angine diphtérique. Chez une femme dont les antécédents angineux sont particulièrement importants.

1° *A l'entrée* (16-6-56). — Température 37°6. Etat général médiocre : langue blanche, muqueuses du pharynx congestionnées. L'amygdale droite, légèrement hypertrophiée. Pas d'adénopathoe satellite décelable. Examen général : rien à signaler.

2° *Traitement :* AB 76-38, 2 g. pendant 6 jours.

3° *Evoluton :* Le 17-6-56, crache une quantité abondante de pus ; la température fait un clocher à 38°. Le 18-6-56, température normale ; la douleur pharyngée a disparu. Plus de céphalées. Le 20-6-56, bon état général. Examen bucco-pharyngé normal. Prélèvement pharyngé : staphylocoques, rares strepto, quelques cocci.

Observation n° 15. — SIMO... François. - Phlegmon de l'amygdale.

Malade admis dans le service après un épisode dysphagique accompagné d'une altération de l'état général et d'une température importante. Les antécédents révèlent la fréquence des angines.

1° *A l'entrée* (25-7-56) : Température à 39°7. Etat général atteint. La cavité bucale est très enflammée et les amygdales hypertrophiques sont recouvertes d'un enduit blanchâtre. Langue framboisée ; léger catarrhe nasal. Signe discret de bronchite. Albumine dans les urines.

2° *Traitement :* AB 76-38, 2 g. pendant 6 jours ; soframycine intra-amygdalienne.

3° *Evolution :* Défervescence presque immédiate. Régression des signes pharyngés. Le malade sort malgré la persistance de son albuminurie.

c) Les erysipèles de la face et des membres :

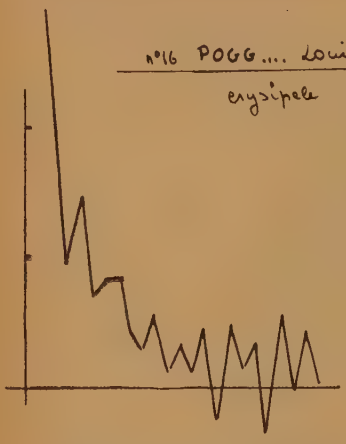
L'exposé clinique de nos cas ne nous retiendra pas longtemps. Les observations sont à peu près stéréotypées. L'âge des malades varie entre 17 et 67 ans. Sauf un (Tra...), tous ont été vus et traités le lendemain ou le surlendemain des premiers signes cliniques au début de la phase éruptive et extensive de la plaque. L'aspect de celle-ci était banal, sauf chez Ver..., qui présentait une forme serpigineuse. Gir... avait, en même temps, un érysipèle de la jambe, développé autour d'un ulcère variqueux et n'arrivait dans le service qu'après plusieurs jours d'infection de cet ulcère (planche II).

Chez presque tous nos patients (5/8), l'antibiotique a été administré, alors que la fièvre avoisinait ou dépassait 40°. Chez deux, elle était autour de 39° ; chez l'une, elle touchait à peine 38°.

POG... 43 ans, début remontant à trois jours. Température à 40. Avait déjà reçu depuis l'avant-veille un antibiotique fongique du groupe tétracycline et un sulfamide coloré. Erysipèle de la face à droite en pleine voie d'extension à gauche.

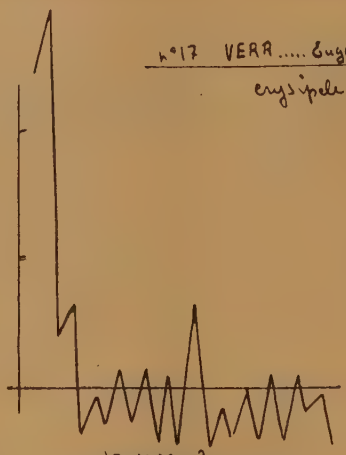
VER... Eugène, 56 ans. Début la veille de l'entrée. Forme serpigineuse. Température à 39,5 puis 40°.

n°16 POGG.... Louis
erysipèle



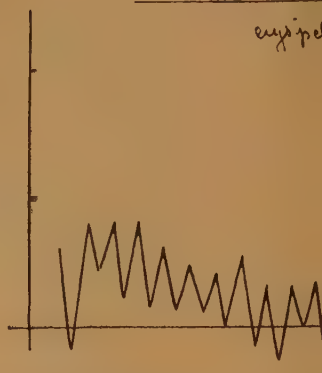
AB 7638 2g

n°17 VERR..... Eugène
erysipèle



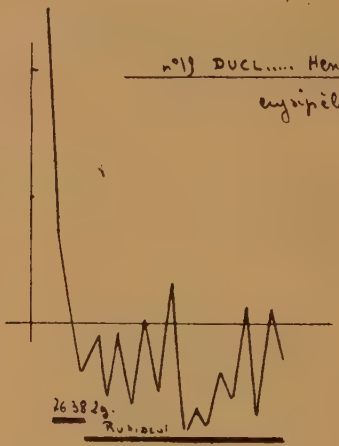
AB 7638. 2g

n°18 GIRA.... Mar
erysipèle



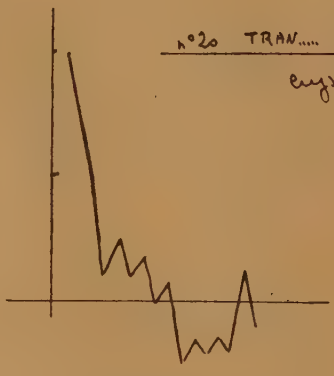
7638 2g.

n°19 DUCL..... Henri
erysipèle



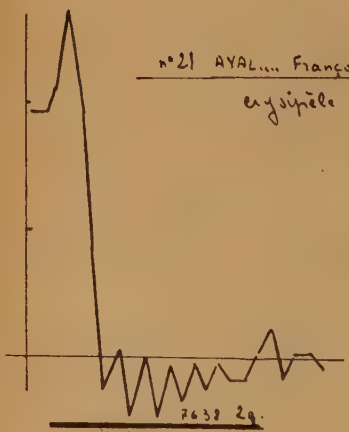
7638 2g.
Rubiolo

n°20 TRAN.... Camerine
erysipèle.



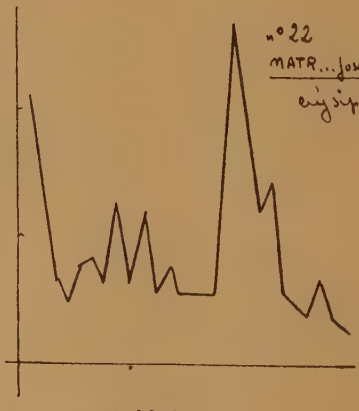
7638 2g.

n°21 AYAL.... François
erysipèle



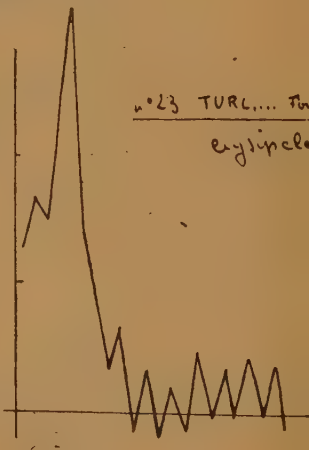
7638 2g.

n°22
MATR...Joseph
erysipèle



7638 2g.

n°23 TURL.... Th
erysipèle



Confusion
7638 2g

Nos deux autres cas, GIR... et MAT... ne constituent que des succès partiels. L'une (GIR...) était atteinte aussi d'une infection invétérée d'un ulcère variqueux de la jambe, l'autre (MAT...) ayant vu l'évolution de l'érysipèle très écourtée, mais dont la fièvre n'a pas cédé, fièvre que le séjour trop court du malade dans nos chambres n'a pas permis de rapporter à sa véritable cause.

DUC... 52 ans, début l'avant-veille. Température à 39,5. Erysipèle en papillon.

TRA... 67 ans, début l'avant-veille. Température à 39. Erysipèle de la face atteignant les deux pavillons auriculaires.

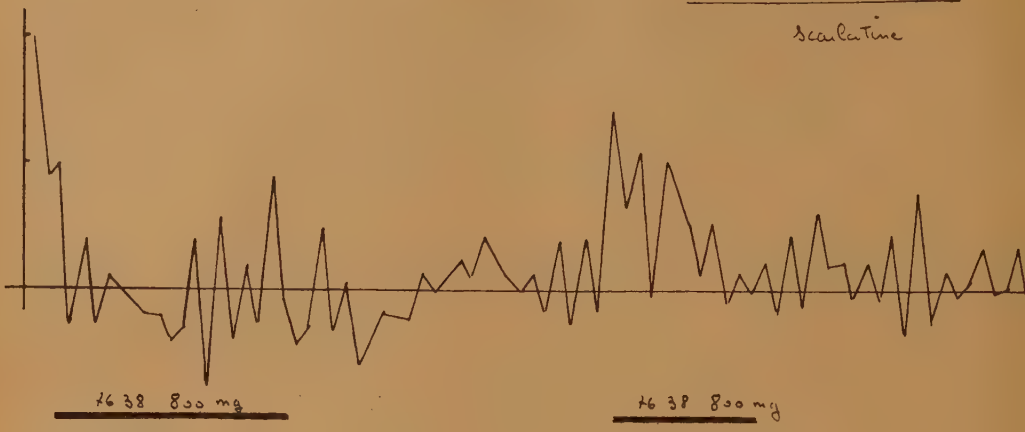
AYE... 17 ans, début l'avant-veille. Température à 39, malgré l'administration depuis 48 heures d'un autre antibiotique. Erysipèle en papillon.

TUR... Fortuné, 37 ans. C'est un cas particulièrement intéressant. Le début remonte à l'avant-vieille, l'œdème est très marqué et très inflammatoire, la température est à 38,5. Or, chez un précédent malade ayant un semblable aspect de ses lésions, traité par la pénicilline sans grand succès, nous avions obtenu une rétrocession spectaculaire par l'association de cortisone au traitement antibiotique. Et nous nous étions posé la question de savoir si la cortisone employée seule ne serait pas capable de guérir l'érysipèle de la face rapidement. Nous appliquons cette méthode chez ce patient. Les premiers résultats paraissent tout-à-fait démonstratifs : le lendemain la plaque est à peu près entièrement applanie, le bourrelet a disparu et la fièvre cède. Mais cette amélioration devait être de courte durée. Le jour suivant, en effet, la plaque se congestionne de nouveau, s'étale largement, la fièvre grimpe en quelques heures de 38,7 à 39,6 puis 40,2. Nous supprimons aussitôt la cortisone et nous prescrivons le RO 2-7638 à la dose de 0 g. 25 toutes les trois heures jour et nuit. Du soir au lendemain la fièvre tombe de 40,2 à 38,4, atteint la normale le jour suivant en même temps que la plaque perd sa turgescence.

Si l'on compare nos courbes à celles que reproduisent les traités classiques de l'érysipèle à évolution spontanée, on ne peut qu'être frappé favorablement. Dans tous les cas, la période d'éruption hautement fébrile est écourtée. Les signes généraux s'amendent presque immédiatement. Chez Aya..., Duc..., Tra..., Tur..., Ver..., 48 heures tout au plus sont nécessaires pour observer la chute de la fièvre au-dessous de 38° ou même à la normale. Les autres éléments du syndrome général s'amendent parallèlement. La diurèse reprend son volume normal et ceci est particulièrement utile chez nos malades âgés. Les signes locaux sont plus longs à disparaître. Cependant, l'extension de la plaque est tout de suite arrêtée, le bourrelet s'efface en 24 heures ou 36 heures, l'adénite satellite rétrocède et la desquamation apparaît dès le deuxième jour de l'application de la drogue. Aucun de nos malades n'a présenté de complications, ce qui ne nous retiendra pas,

n°24 RISS.... Claude

scarlatine

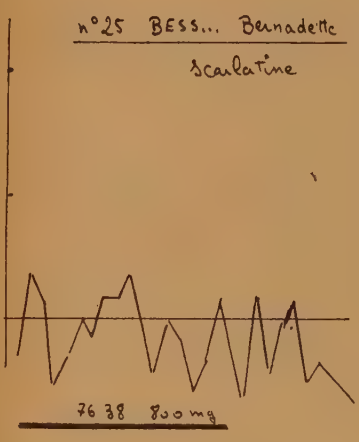


76 38 800 mg

76 38 800 mg

n°25 BESS... Bernadette

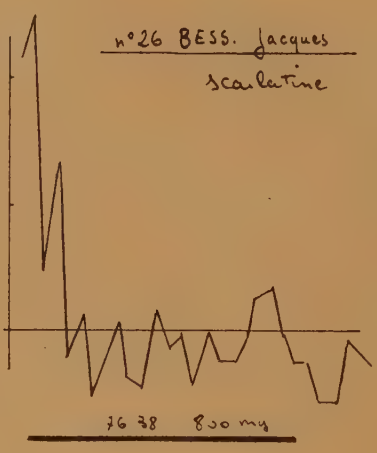
scarlatine



76 38 800 mg

n°26 BESS. Jacques

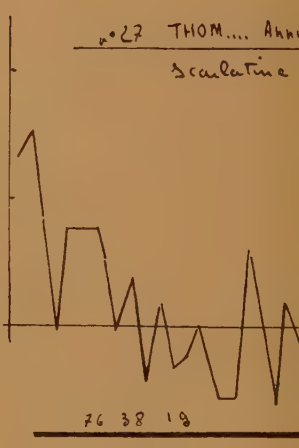
scarlatine



76 38 800 mg

n°27 THOM.... Anne

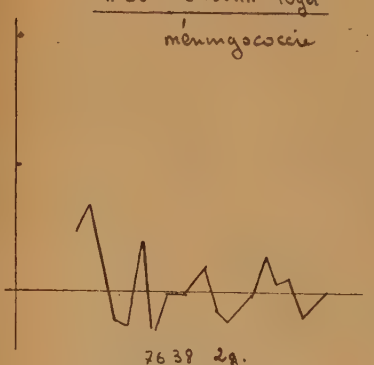
scarlatine



76 38 1 g

n°28 CASU.... Roger

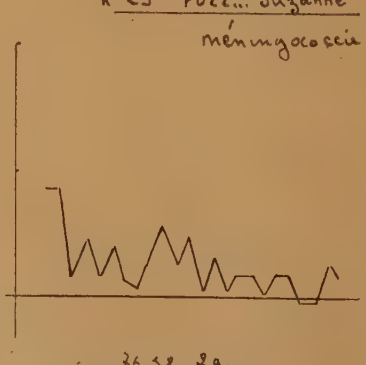
méningococcie



76 38 2g.

n°29 POZZ... Suzanne

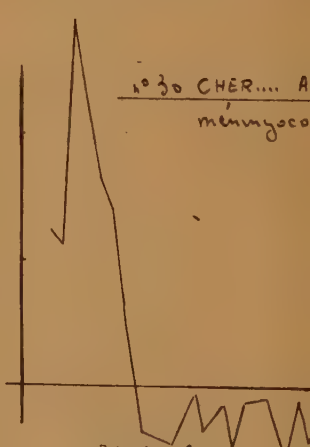
méningococcie



76 38 2g.

n°30 CHER.... A

méningoco



76 38 2g.

celles-ci étant normalement très rares et le nombre de nos exemples très réduit.

En définitive, dans l'érysipèle de la face, l'antibiotique RO 2-7638 nous est apparu comme rapidement actif, à peu près constamment efficace, sans toxicité digne d'être relevée, et d'administration commode.

d) Scarlatine :

L'étude de l'AB 76-38 dans le traitement de la scarlatine porte sur quatre observations. Pour trois d'entre eux (Obs. nos 25, 26, 27), les résultats furent intéressants, tant au point de vue thermique que clinique. Pour la quatrième (Obs. n° 24), l'action du remède est plus difficile à analyser. Il s'agit, en effet, d'un cas clinique remarquable par l'état d'infection profonde dans lequel se trouvait la malade. La période éruptive fut très bien jugulée par l'antibiotique. Quinze jours plus tard, une complication infectieuse survenant fut encore jugulée par l'antibiotique sans que nous puissions parler ici d'action du médicament sur la scarlatine.

Observation n° 24. — RISS... Claude. - Scarlatine.

Episode fébrile depuis 3 jours, attribué à un bouton au genou. Apparition d'une éruption le lendemain.

1° *A l'entrée* (11-10-55) : Atteinte notable de l'état général. Température à 39°. Aucune notion de contage. A contacté la rougeole, la variole et la diphtérie à 3 ans, au cours d'un séjour à la Conception. Eruption peu marquée épargnant le visage, léger aux membres supérieurs (coloration brune des plis de flexion), plus nette aux membres inférieurs avec un maximum d'intensité dans la région sacrée, à l'aine droite et au pli fessier droit. Eruption faite d'un fond érythémateux avec des plaques plus foncées de couleur lie de vin. Langue framboisée, surtout à la pointe, la base étant blanche. Adénopathie sous-maxillaire bilatérale. Micro-adénopathie inguinale et axillaire bilatérale.

2° *Traitement :* AB 76-38, 800 mg. pendant 10 jours.

3° *Evolution :* Defervescence progressive laissant subsister un léger fébricule. Disparition rapide de l'éruption en 4 jours. Nouvelle poussée thermique le 3-11-55, à 38°4. Traité par un rien d'AB 76-38, 800 mg. en 7 jours. Attribué à une contamination de voisinage.

Observation n° 25. — BESS... Bernadette. - Scarlatine.

Enfant présentant une éruption de type scarlatiniforme et dont le frère est actuellement hospitalisé pour cette affection.

1° *A l'entrée* (29-7-56) : Bon état général ; pas de température. Discrète éruption, non prurigineuse, de type scarlatiniforme atteignant surtout le thorax, les lombes et le dos des pieds, respectant la face. Examen général négatif.

2° *Traitement :* Antibiotique 76-38.

3° *Evolution :* Demeure apyrétique ; l'état général est toujours satisfaisant. Sort guérie le 24-8-56.

Observation n° 26. — BESS... Jacques. - Scarlatine,

Début des troubles par un épisode pharyngique avec température élevée, bientôt suivi d'une éruption débutant au niveau de l'abdomen et qui envahit tout le corps en l'espace de quelques heures.

1° *A l'entrée :* Etat général assez bien conservé, malgré la température élevée. La gorge est rouge et les amygdales tuméfiées. Eruption généralisée surtout intense au niveau des plis de flexion, constituée d'un piqueté lie de vin sur un fond rosé en vaste nappe ne laissant pas d'intervalle de peau saine. La face et les extrémités des membres inférieurs sont relativement respectés. La notion de contage se présente sous l'espèce d'un voisin atteint de scarlatine. Enfin, cet enfant présente des crises comitiales d'origine post-traumatique, traitées par le Professeur Paillas.

2° *Traitement :* AB 76-38, 800 mg. ; gardénal, 0,05 cg.

3° *Evolution :* La deffervescence est obtenue au troisième jour du traitement. La desquamation début le 1-8-56 et s'achève dans les jours suivants. L'enfant sort en parfaite santé le 24-8-56.

Observation n° 27. — THOM... Annie. - Scarlatine.

Malade ayant présenté des troubles digestifs ; vomissement, puis constipation, suivis d'un épisode pseudo-angineux avec température élevée. Tous les phénomènes sont suivis de l'apparition d'un exanthème. La notion de contage est difficile à mettre en évidence.

1° *A l'entrée :* La température avoisine 38°6. Etat général médiocre ; éruption siégeant sur tout le corps, faite de macules rouges très fines, particulièrement intense aux plis de flexion. Gorge légèrement enflammée, langue saburrale. Examen négatif par ailleurs.

2° *Traitement :* AB 76-38, 1 g. pendant 11 jours.

3° *Evolution :* La température baisse assez rapidement, laissant subsister une légère fébricule pendant une dizaine de jours. Disparition progressive de l'éruption qui se résout par une desquamation fine ; amélioration de l'état général. La malade sort guérie le 5-9-56.

e) Méningococcies :

Les trois cas de méningocoxcies observés au cours de cette étude (Obs. n^{os} 28, 29, 30), sont remarquablement probants. Il s'agit dans les trois cas de syndromes méningés typiques. Les malades reçurent tous les trois un traitement total pour chacun de 22 g. d'antibiotique (2 g. pendant onze jours). La disparition des signes fut obtenue en quatre jours chez l'un, six jours chez le deuxième et sept jours chez le dernier. Très rapidement, le liquide céphalo-rachidien se normalisait et l'albuminorachie retournait à la normale.

Observation n° 28. — CASU... Roger. - Syndrome méningé.

Débute par un corysa banal se compliquant de céphalées avec vomissements et température élevée.

1° *A l'entrée* (30-11-55) : Etat général médiocre. Température voisine de la normale. Plus de céphalées ni vomissements. Pas de photophobie. Amygdales tuméfiées recouvertes d'un piqueté blanchâtre ; pharynx enflammé. Adénopathie sous-maxillaire droite ; raideur de la nuque peu marquée ; signe de Kernig et de Brudzinski positif. Sensibilité et motrice normale. Réflexe rotulien diminué à droite, normal à gauche. Présence de méningocoques dans le prélèvement pharyngé. Liquide de Pl normal.

2° *Traitement :* AB 76-38, 2 g. pendant 10 jours.

3° *Evolution :* Température normale. Disparition des signes méningés en 5 jours : nuque libre, Kernig négatif, réflexes tendineux normaux. Disparition des méningocoques.

Observation n° 29. — POZZ... Suzanne. - Méningite à méningocoques.

Débute par un état grippal avec frissons, courbatures et température à 39°5. Apparition dans les jours suivants de céphalées frontales avec irradiation orbitaire. Rachialgie et photophobie.

1° *A l'entrée* (21-11-55) : Atteinte profonde de l'état général et asthénie ; anorexie. Douleur dorsale violente irradiant vers les omoplates et les aisselles. Céphalées discrètes. La photophobie a disparu. Vivacité des réflexes, raideur de la nuque ; signe de Kernig et Ref. cutanés abdominaux sont positifs. Algies des masses musculaires dorsolombaires. LCR liquide louche, 105 éléments ; 0,45 d'albumine. Signes discrets d'angine. Présence de méningocoques dans le prélèvement pharyngé.

2° *Traitement :* AB 76-38, 2 g. par jour pendant 11 jours.

3° *Evolution :* Amélioration de l'état général, température normale. Disparition des rachialgies (en 3 jours), puis des céphalées. Réflexes normaux. Plus de signe de Kernig ; nuque libre. Absence de méningocoques dans le prélèvement pharyngé.

Observation n° 30. — CHER... Ali. - Méningite.

Début par des céphalées frontales englobant les yeux, s'accompagnant d'asthénie génitale.

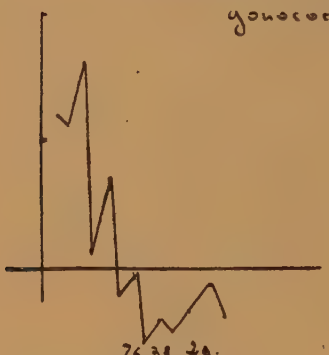
1° *A l'entrée* (29-2-56) : Malade abattu ; température à 39°9. Céphalées frontales persistantes ; raideur de la nuque ; algies des masses musculaires dorso-lombaires. Présence de signe de Kernig. Signe de Lasègne à 80°. Vivacité des réflexes. Légère angine avec tuméfaction amygdalienne. Présence de méningocoques dans le prélèvement pharyngé. LCR clair hypertendu (1-3-56). Albumine, 0,36 ; 74 éléments. Lymphocytes, 90 p. 100 ; polynucléaires, 10 p. 100.

2° *Traitement :* AB 76-38, 2 g. pendant 12 jours.

3° *Evolution :* Température normalisée en 3 jours. Amélioration sensible de l'état général. Raideur de la nuque disparaît en 5 jours. Disparition progressive des

n° 36 RAHO.... Mohamed

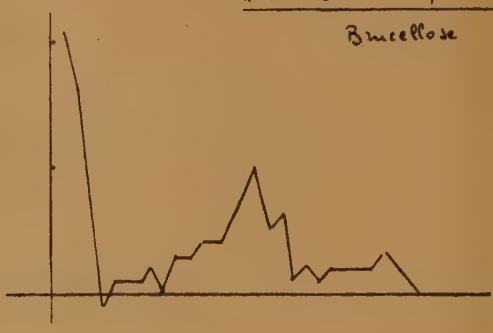
gonococcemie



76 38 2g.

n° 31 GRIL... Alphonse

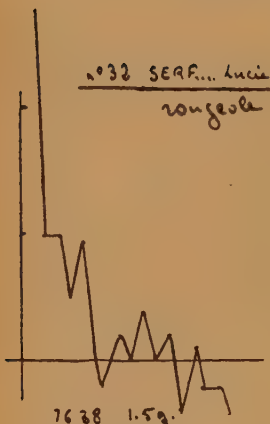
Brucellose



76 38 1g.

n° 32 SERF... Lucie

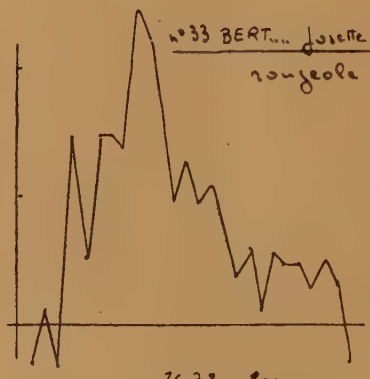
rougeole



76 38 1.5g.

n° 33 BERT... Josette

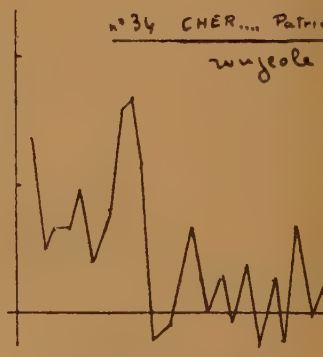
rougeole



76 38 800 mg.

n° 34 CHER.... Patri

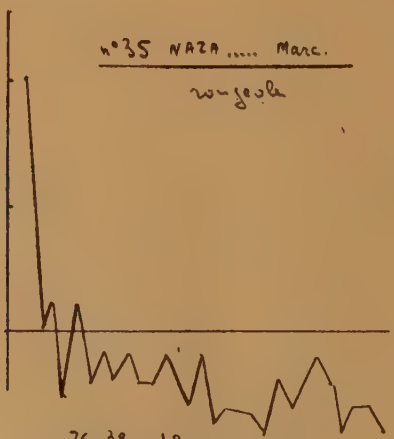
rougeole



AB 7638 1g. Tetragel. 2g.

n° 35 NAZA..... Marc.

rougeole



76.38 1g.

signes méningés : Kernig, rachialgie, céphalées. Disparition de l'hypertrophie amygdalienne. Absence de méningocoques dans le prélèvement pharyngé. LCR clair (9-3-56) : albumine, 0,22 ; 13 éléments ; lymphocytes, 80 ; polynucléaires : 12.

f) Brucellose :

Un cas de brucellose a reçu de l'antibiotique pendant cinq jours à la dose de 1 g. La chute thermique survint assez rapidement, mais des accidents cardiaques nécessitèrent une interruption du traitement et la reprise de la fièvre survint mais passagère. Ce cas n'est d'ailleurs justiciable que par un sérodiagnostic de Wright positif au 150e, c'est-à-dire reste discutable.

Observation n° 31. — GRIL... Alphonse. - Brucellose.

Début par un épisode fébrile s'accompagnant de céphalées, de courbatures et d'asthénie.

1° *A l'entrée* (28-10-55) : Malade prostré et abattu ; température à 40° en plateau. Langue saburrale ; ballonnement abdominal et discret, gargouillements dans la fosse iliaque droite ; rate percutable. Pas de taches rosées lenticulaires. Myocarde hypotonique, bruits du cœur assourdis. Réflexes diminués. Motricité, sensibilité et force segmentaires normales. Séro diagnostics de Vidal et de Wright demandés.

2° *Traitement :* AB 76-38, 1 g. pendant 5 jours.

3° *Evolution :* Collapsus cardio-vasculaire le 30-10-55, qui réagit très bien à la thérapeutique (spartocamphre, syncortyl, striychnine et sérum glucosé). Chute thermique en 2 jours (30-10-55). Amélioration de l'état général (2-11-55). Séro diagnostic Vidal, négatif. Séro diagnostic Wright au 1/500, positif. Nouveau clocher thermique à 38° le 5-11-55, dû à une angine roube buccale.

L'amélioration continue. Sort le 15-11-55.

g) Rougeole :

Quatre cas de rougeole (Obs. nos 32, 33, 34, 35) ont reçu l'antibiotique à titre préventif pour les complications. Aucune complication n'a eu lieu mais nous nous garderions bien d'attribuer l'amélioration de l'état infectieux à l'antibiotique.

Observation n° 32 — SERF... Lucie. - Rougeole.

Débute par un épisode de céphalées avec mal de gorge et catarrhe oculo-nasal. Température à 40°.

1° *A l'entrée* (10-4-56) : Température toujours élevée. Etat général assez bien conservé. Eruption érythémateuse composée d'éléments plus ou moins confluents, mais laissant entre eux des intervalles de peau saine. La face est la plus atteinte, puis le thorax et les membres. Catarrhe oculo-nasal toujours visible. Hypertrophie amygdalienne, gorge rouge. Pas de tache de Köplick. Pouls à 120. Cœur un peu bondissant. Choc de la pointe assez marqué.

2° *Traitement :* AB 76-38, 1,5 g. pendant 10 jours.

3° *Evolution :* Chute thermique en 2 jours. Eruption a considérablement pâli au visage, mais les taches ont confluë aux membres (12-4-56). Disparition de l'éruption presque totale le 15-4-56. Aucune complication. Sort guérie du service.

Observation n° 33. — BERT... Josette. - Rougeole.

Malade convalescente d'une scarlatine et présentant une éruption de morbilleuse.

1° *A l'entrée :* Température à 38°5. Etat général médiocre. Muqueuse bucco-pharyngée rouge et congestionnée. Eruption érythémateuse sans intervalle de peau saine intéressant essentiellement le thorax et la racine des membres inférieurs. Examen négatif par ailleurs.

2° *Traitement :* AB 76-38, 800 mg. pendant 7 jours.

3° *Evolution :* Chute de température ; apyrexie totale au bout de 9 jours. Régression de l'éruption qui se résout par une desquamation fine. Guérison sans complications.

Observation n° 34. — CHER... Patrick. - Rougeole.

Entre dans le service pour fièvre éruptive.

1° *A l'entrée* (27-6-56) : Température à 38°4. Etat général assez bien conservé. La muqueuse de la cavité bucco-pharyngée est rouge et congestionnée. Amygdales hypertrophiées débordant dans la cavité buccale. L'éruption forme une large tache érythémateuse sur le tronc sans intervalles de peau saine. Elle intéresse l'abdomen en avant, tout le dos en arrière. Les membres sont indemnes. Examen général négatif.

2° *Traitement :* AB 76-38, 1 g. pendant 3 jours. Tétracycline, 2 g. pendant 4 jours.

3° *Evolution :* La température oscille pendant 4 jours puis redevient normale de clocher à 38°7 le 1-7-56. L'éruption, absolument atypique, disparaît progressivement. Le malade sort le 12-7-56 en parfaite santé. Aucune complication.

Observation n° 35. — NAZA... Marc. -Rougeole.

Enfant présentant une rougeole assez typique, tandis que la notion de coudage est facile à mettre en évidence.

1° *A l'entrée* (2-7-56) : Température à 39°. Enfant abattu. Catarrhe oculo-nasal assez net : yeux bouffis, pouls à 140 ; tousse beaucoup. *Eruption* généralisée au stade de au niveau de la face et du tronc, au stade au niveau des membres ou se présente sous la forme de macules lie de vin laissant subsister des intervalles de peau saine. Quelques râles perçus dans les 2 champs pulmonaires. Examen général négatif par ailleurs.

2° *Traitement :* AB 76-38, 1 g. pendant 6 jours.

3° *Evolution :* Chute thermique définitive dans les 36 heures. Disparition de l'éruption. Malade guéri sane complication.

h) Gonococcémie :

Cas clinique très intéressant (Obs. n° 30) de gonoccocie génitale et extra-génitale. Le traitement institué tout de suite fait baisser la température qu'un traitement antérieur par la streptomycine n'avait pas affecté. L'état général s'améliore progressivement et la guérison peut être considérée comme acquise au bout de six jours.

Observation n° 36. — RAHO... Mohamed. - Gonococcémie.

Malade présentant depuis un an environ une affection générale liée à un syndrome angineux évoluant par poussées avec de longues périodes de rémission.

1° *A l'entrée :* Etat général médiocre. Température élevée à 38°3. Tousse et crache. Dysphagie et dysphonie discrètes ; œdème des lèvres et ulcération importante de la muqueuse labiale ; amygdales hypertrophies, recouvertes d'un enduit blanchâtre, ainsi que la muqueuse palatine. Adénopathie sous-maxillaire importante à gauche. Ulcération suspecte du gland à bord irrégulier. Peau du gland transparente, rosée, sans élévation ni induration. Ulcération de la peau du scrotum. Méat collé par un écoulement blanchâtre contenant des gonocoques.

2° *Traitement :* AB 76-38, 2 g. pendant 10 jours.

3° *Evolution :* Etat général amélioré. Chute thermique en 2 jours. Disparition de la dysphagie et de la dysphonie. Début de cicatrisation de l'ulcération labiale et de l'ulcération génitale. Persistance de l'adéonpathie.

Le gonocoque persiste dans l'écoulement urétral 5 jours après le début du traitement.

i) Charbon bactérien :

Notre étude porte ici sur trois cas (Obs. n^{os} 37, 38, 39). Ces malades présentaient une pustule maligne de la joue. On assiste à un effondrement de la couronne de vésicules à un assèchement de l'escharre à la disparition de l'œdème, le tout d'une façon tellement rapide que l'on peut se demander si dans cette affection, l'action de 76-38 n'est pas plus remarquable que celle de la pénicilline utilisée jusqu'alors.

Il est intéressant de constater que l'un de ces malades avait précédemment reçu un traitement par la tétracycline resté sans résultat. Enfin, nous devons noter que ces malades ont reçu 3 g. d'antibiotique par jour sans incident.

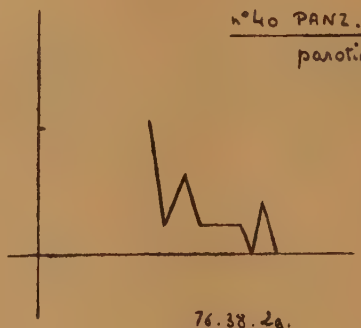
Observation n° 37. — MARS... Antoine. - Charbon bactérien.

Malade présentant un petit bouton sur la joue droite prenant en 2 jours les caractères d'un charbon bactérien. Travaille dans l'industrie lainière.

1° *A l'entrée* (12-4-56) : Etat général satisfaisant ; léger fébricule à 37°6. Tuméfaction assez large de la joue droite. Le centre est noirâtre et entouré d'une zone érythémateuse infiltrée d'œdème, limitée par un bourrelet

n°40 PANZ..... Louise

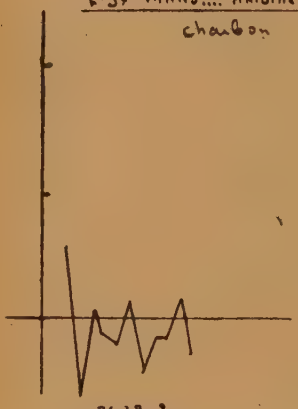
parotidite



76.38. 2g.

n°37 MARS.... Antoine

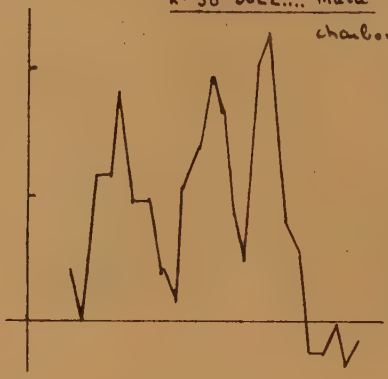
charbon



76 38 3g.

n° 38 DOLZ.... marie

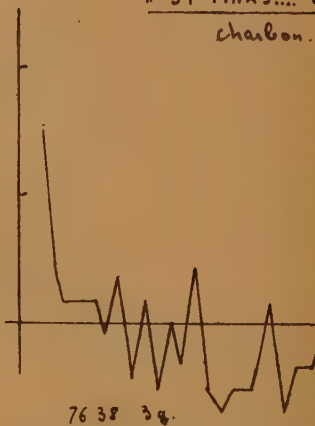
charbon



76 38 3g.

n° 39 MAKS.... [illegible]

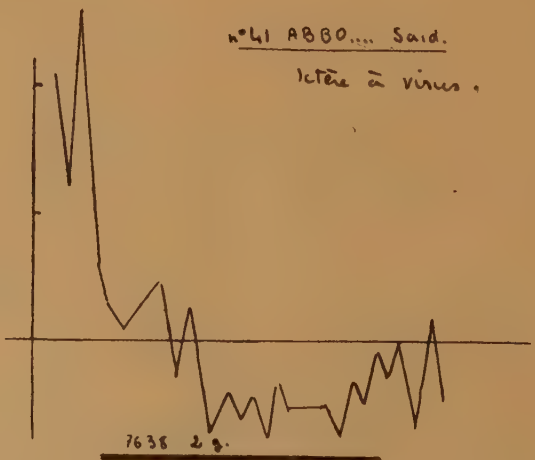
charbon.



76 38 3g.

n°41 ABBO.... Said.

Ictère à virus.



7638 2g.

périphérique. Volumineuse adénopathie sous-angulo-maxillaire indolore.

2° *Traitement :* AB 76-38, 3 g. pendant 8 jours ; 100 cc. de sérum anticharbonneux.

3° *Evolution :* Température normale dès le lendemain. Affaissement et assèchement de la couronne vésiculeuse en 24 heures. Assèchement de l'escharre. Disparition de l'œdème en 3 jours.

Observation n° 38. — DOLZ... Marie-Louise. - Pustule maligne.

Malade présentant depuis une semaine un bouton rouge sur la face postéro-interne de l'avant-bras. L'évolution est d'abord apyrétique, puis apparition d'une température à 38°6, qui nécessite l'hospitalisation.

1° *A l'entrée* (21-6-56). — Température à 38°2. Etat général médiocre. La pustule qui s'est développée cause un prurit et une tension légèrement douloureuse dans tout l'avant-bras. Elle est circulaire, bien limitée, légèrement nucléée, de couleur noirâtre, recouverte d'un fin lambeau épidémique. Elle est accompagnée d'une micro-adénopathie axillaire. L'examen général est entièrement négatif.

2° *Traitement :* Tétracycline, 3 g.

3° *Evolution :* L'escharre continue à se développer. La température s'élève à 38°9. On note l'apparition d'une lymphangite. Un nouveau traitement est motivé : Sérum anticharbonneux, 100 cc. ; AB 76-38, 3 g. pendant 7 jours. Apparition d'un épisode angineux rapidement résolutif avec clocher thermique à 39°. Puis tandis que la pustule sèche et se cicatrise, que l'œdème se résorbe lentement, apparaît un épisode diarrhéique bientôt suivi d'un prurit intense, avec nouvelle poussée thermique.

La situation redevient normale en 24 heures et la malade sort 3 jours plus tard, la pustule ayant pratiquement disparu.

Observation n° 39. — MAKS... Ipek. - Pustule maligne.

Navigateur ayant présenté une tuméfaction du visage accompagnée de céphalées et de sueurs abondantes. La température s'est résorbée, en laissait qu'une pustule frontale.

1° *A l'entrée* (3-7-56) : Température à 39°. Etat général médiocre. Pustule siégeant au-dessous de la bosse frontale droite, de forme ovalaire de la taille d'une grosse olive. Elle est au stade d'escharre noire, entourée par un bourrelet saillant, rouge. Elle est entourée d'une zone œdémateuse dure dans la moitié droite du frontal irradiant vers les paupières et le malaire. Présence d'un petit ganglion pré-auriculaire. Examen général négatif.

2° *Traitement :* AB 76-38, 3 g. pendant 13 jours.

3° *Evolution :* Defervescence en 24 heures. Amélioration rapide de l'état général. Le malade présente un épisode douloureux de la F. I. D. passager sans température ni accélération du pouls. L'état général se rétablit normalement, tandis que l'œdème ramollit et disparaît. La guérison est obtenue en 12 jours.

j) Parotidite infectieuse a pyogène :

Un cas de parotidite à pyogène chez une femme âgée a été guérie très rapidement et sans incident. Toutefois, l'agent causal n'a pas pu être mis en évidence.

Observation n° 40. — PANZ... - Parotidite.

Malade présentant depuis 2 jours un état infectieux avec température élevée, céphalées et courbatures.

1° *A l'entrée* (13-4-56) : Etat général médiocre. Malade abattue gémissant au cours de l'examen. Température à 38°. Les céphalées et la courbature persistent. Gonflement bilatéral localisé en arrière des oreilles, les dépassant en haut et en bas. Ces masses sont douloureuses à la palpation, mais sans point exquis. Rubéfaction de la face, surtout au niveau des pommettes. Langue sèche, crevassée. Abdomen légèrement douloureux dans l'ensemble, sans point douloureux précis.

2° *Traitement :* AB 76-38, 2 g. pendant 8 jours.

3° *Evolution :* Chute thermique en 5 jours ; l'état général reste médiocre. Les céphalées et la courbature ont disparu. Le gonflement régresse en commençant par le côté gauche (18-4-56). Disparition totale de la parotidite en 8 jours.

k) Ictère a virus :

Nous avons, enfin, expérimenté l'antibiotique sur un cas d'ictère à virus, observé chez un Nord-Africain de 22 ans qui a reçu l'antibiotique pendant onze jours, à la dose de 2 g. Sous l'influence de la thérapeutique, on assiste en deux jours à une chute thermique avec amélioration très nette de l'état général, en même temps que se rétablit la diurèse et que l'ictère et l'hépatomégalie rétrocèdent. La guérison peut être considérée comme acquise le 16e jour.

Observation n° 41. — ABBO... Saï. - Ictère à virus.

Malade convalescent de fivre typhoïde, se plaignant actuellement de douleur abdominale en cadre avec température élevée.

1° *A l'entrée* (21-9-55) : Etat général médiocre. Température à 39°5. Ictère généralisé peu intense ; conjonctive subictérique ; urines rares, foncées. Défense abdominale. Fosses iliaques droite et gauche douloureuses ; foie débordant le gril costal. Rate percutable. Signes méningés discrets associés. VS 30/65.

2° *Traitement :* Tifomycine, 2 g., 2.000.000 d'unités pendant deux jours ; puis, AB 76-38, 2 g. pendant 12 j. ; extraits hépatiques, 1 V., 3 cc. par jour.

3° *Evolution :* Amélioration de l'état général. Chute thermique en 5 jours. Disparition rapide de l'ictère (1-10-55). Augmentation de la diurèse. Foie dans ses limites (2-10-55). Pas de point douloureux abdominal. Sort le 8-10-55.

3. - Action sur les germes.

Cette action sur les germes a été malheureusement difficile à apprécier. Nous constaterons tout de suite la disparition très rapide du bacille de Loeffler, des méningocoques. Par ailleurs, le staphylocoque, le streptocoque et les fuso-spirilles ont été assez résistants malgré la guérison clinique des malades qui en étaient porteurs. Quant au gonocoque, il se trouvait encore dans le pus uréthral cinq jours après le début du traitement, alors qu'il a disparu dans les localisations extra-génitales.

Conclusions

Après cette série d'essais thérapeutiques, et compte tenu de l'étude expérimentale in vitro et in anima vili, nous pouvons conclure :

1) A la facilité d'emploi du nouvel antibiotique fongique naturel que nous avons utilisé.

2) A sa parfaite tolérance, le seul incident que nous ayons noté étant une dermite exfoliatrice chez une femme âgée déjà allergique à la pénicilline.

3) A son activité dans :
— la scarlatine,
— les méningococcies,
— les gonococcies,
— le charbon bactérien,
— les angines à staphylocoques,
— les angines à streptocoques,
— l'érysipèle de la face,
— les complications infectieuses de la rougeole et peut-être dans la brucellose à melitensis.

4) Les indications de Ro 2-7638 sont en partie prévisibles par son spectre d'activité.

Il faut placer au premier rang les staphylococcies de toutes natures :
— Ostéomyélites à staphylocoques,
— Anthrax, furonculose, abcès, pyodermites,
— Septicémies et septico-pyoémies,
— Pyonéphrites et phlegmons périnéphrétiques,
— Infections et surinfections chirurgicales à staphylocoques,
— Diarrhée aiguë à staphylocoque d'origine alimentaire ou provoquée par d'autres antibiotiques.

Les infections pulmonaires et des voies aériennes :
— Pneumonies et broncho-pneumonies,
— Abcès du poumon, pleurésies purulentes,
— Tous les foyers infectieux pulmonaires,
— Poussées de surinfection au cours de l'emphysème et de la dilatation des bronches,
— Angines, amygdalites, pharyngites,
— Sinusites, adénoïdites, otites,
— Diphtéries en association avec la sérothérapie ; porteurs de germes,
— Rhino-trachéo-bronchites,
— Bronchites et bronchiolites.

Les infections des voies urinaires à germes gram-positifs et, éventuellement, à Proteus et colibacilles, en cas de résistance aux autres antibiotiques.

D'une façon générale, toutes les infections à gram-positifs : streptocoques.

— Erysipèle, scarlatine,
— Endocardites.

Quelques infections à germes gram-négatifs, dues aux méningocoques, gonocoques :

— Haemophilus influenzae,
— Haemophilus pertussis,,

Rickettsioses :

— Fièvres-Q,
— Typhus.

5) Le produit est actif par la voie orale, n'étant pas altéré par les sucs digestifs.

Chez l'adulte, on administre habituellement 0 g. 25 toutes les trois heures.

Chez l'enfant 50 mg/kg par jour, espacés de la même façon.

Une posologie plus élevée peut être nécessaire.

Une concentration sanguine déjà notable est atteinte dès la première demi-heure après l'administration, elle est maximum au bout d'une heure et reste dans des limites efficaces environ pendant 5 à 6 heures.

Malgré l'excellente tolérance du tube digestif, les précautions classiques d'administration de complexe vitaminique B ou de yogourt sont à conseiller.

Lu et approuvé,
Le Président de Thèse :
BLANC.

Vu et approuvé,
Le Doyen :
G. MORIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Aix, le Décembre 1956
Le Recteur :
J. BLACHE

Table des Matières

INTRODUCTION 23

L'ANTIBIOTIQUE Ro 2-7638 25

— Propriétés bactériostatiques 25
— Action thérapeutique expérimentale 27
— Résorption, élimination et diffusion chez l'animal 29
— Toxicité 30

ETUDE CLINIQUE 33

A l'étranger 33
— Résultats thérapeutiques 33
— Tolérance 36

A Marseille 36

— I. - Emploi en clinique 37
— 1. Mode d'administration et posologie 37
— 2. Thérapeutique associée 37
— 3. Indications 38
— 4. Incidents 38

— II. - Les résultats 39
— 1. Action sur la température 39
— 2. Action sur les signes cliniques 40
— 3. Action sur les germes 61

CONCLUSIONS 63

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.